# Zur Kenntnis der Chinaalkaloïde.

Von der

**K. Technischen Hochschule zu München**

zur Erlangung der Würde eines Doktors der technischen Wissenschaften (Doktor-Ingenieurs) genehmigte Dissertation.

Vorgelegt von

**Aldus Antonaz**
aus Triest.

Referent:
**Prof. Dr. Andreas Lipp.**

Korreferent:
**Prof. Dr. Wilhelm Muthmann.**

Tag der mündlichen Prüfung: 20. Dezember 1906.

**München, 1906.**
Kgl. Hof- und Universitäts-Buchdruckerei von Dr. C. Wolf & Sohn.

12692

# Zur Kenntnis der Chinaalkaloïde.

Von der

**K. Technischen Hochschule zu München**

**zur Erlangung der Würde eines Doktors der technischen Wissenschaften (Doktor-Ingenieurs) genehmigte Dissertation.**

Vorgelegt von

**Aldus Antonaz**

aus Triest.

Referent:
**Prof. Dr. Andreas Lipp.**

Korreferent:
**Prof. Dr. Wilhelm Muthmann.**

AGAD
BIBL.

Tag der mündlichen Prüfung: 20. Dezember 1906.

**München, 1906.**

Kgl. Hof- und Universitäts-Buchdruckerei von Dr. C. Wolf & Sohn.

*Meiner lieben Mutter*

*in Dankbarkeit*

*gewidmet.*

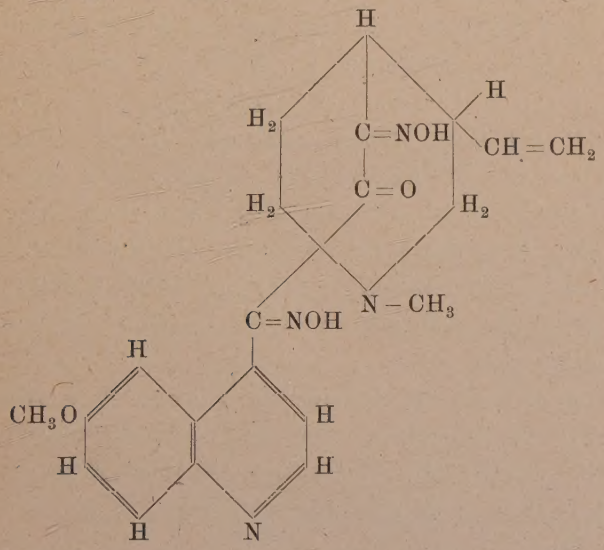
Die nachfolgende Arbeit wurde im chemischen Laboratorium der Kgl. Technischen Hochschule zu München ausgeführt.

Es drängt mich an dieser Stelle, vor allem dem Vorstand des organisch-chemischen Laboratoriums, Herrn Professor Dr. A. Lipp, für das mir in jeder Hinsicht bezeigte Entgegenkommen meinen innigsten Dank auszusprechen.

Unvergessen soll mir ferner die Teilnahme bleiben, die mein hochverehrter Lehrer, Herr Privatdozent Dr. G. Rohde, der auch die Anregung zu vorliegender Untersuchung gab, für meine Arbeit zeigte, indem er mir stets mit Rat und Weisung zur Seite stand und sie durch wertvollste Winke in allen ihren Teilen förderte.

# I. Teil.

Bei der Darstellung des Isonitrosomethylchinotoxins durch Einwirkung von Natriumäthylat und Amylnitrit auf Methylchinotoxin erhielten Rohde und Schwab[1]) als Nebenprodukt in einer Menge von ungefähr 10% ein Natriumsalz, welches im Gegensatz zur Natriumverbindung des Hauptproduktes gegen Kohlensäure sich beständig erwies. — Da durch die Untersuchungen von Koenigs[2]) und Skraup[3]) nachgewiesen ist, dass eine Kette von drei Kohlenstoffatomen den Piperidin- und den Chinolinkern in den Chinaalkaloïden verbindet, so erschien es möglich, dass in diesem Salz die Natriumverbindung eines Dioxims der Form:




[1]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. 36, 317.
[2]) Koenigs, Journ. f. pr. Ch. 61 S. 11. Ann. 347 S. 180 u. ff.
[3]) Monatshefte für Chemie 21 S. 875 u. ff.

vorlag.[1]) Es würde damit zugleich endgültig bewiesen sein, dass das hydroxyltragende Kohlenstoffatom des Cinchonins und Chinins die Mittelstellung in der Kette zwischen Piperidin- und Chinolinkern einnimmt.

Ein mir von den Arbeiten von Rohde und Schwab her zur Verfügung stehendes Präparat ergab bei der Untersuchung folgendes: Die Substanz ist leicht löslich in Wasser und durch Kohlensäure, wie schon erwähnt, nicht zersetzbar. Mit Essigsäure sowie Mineralsäuren entsteht ein gelblicher Niederschlag, welcher in einem Überschuss von Säure mit gelber Farbe löslich ist. Fügt man zu der sauren Lösung eine Lösung von Soda, so wird dieser Niederschlag zurückgebildet und durch mehr Soda unter Bildung des ursprünglichen Natriumsalzes wieder gelöst. Der Körper hat also gleichzeitig saure und basische Eigenschaften.

Zur Gewinnung der dem Natriumsalz zu Grunde liegenden Substanz versetzte ich eine Lösung des Salzes mit soviel Chlorwasserstoffsäure, als zur Zerlegung der Dinatriumverbindung eines Dioxims notwendig gewesen wäre. Die Menge der auf diese Weise erhaltenen freien Verbindung betrug ausgehend von 6 g Salz nach dem Trocknen 5 g. Nach längerem Stehen hatte sich aus dem Filtrat noch etwas abgeschieden. Das Filtrat stellte eine gelblichbraune, bläulich fluoreszierende Flüssigkeit dar, die durch überschüssige Salzsäure intensiv gelb gefärbt wurde. Sodalösung bewirkte keine Fällung mehr.

Die abfiltrierte Flüssigkeit wurde auf dem Wasserbade bis zur Trockne eingedampft und der Rückstand erschöpfend am Rückflusskühler mit absolutem Alkohol ausgekocht. Das Ungelöste erwies sich als rein anorganisch (Chlornatrium).

---

[1]) Die Beständigkeit gegen Kohlensäure würde in diesem Fall auf den stärker sauren Charakter zurückzuführen sein, den ein Dioxim im Verhältnis zu einem Monoxim haben kann. Vgl. Willstätter, Ber. 30 S. 2702

Die alkoholische Lösung setzte nach längerem Stehen eine reichliche Kristallisation ab, die aus einem Gemisch von feinen Nädelchen und Warzen bestand.

Schmelzpunkt der Nädelchen = 227°,
„ „ Warzen = 278°.

Die Nädelchen waren im Gegensatz zu den Warzen in Wasser mit gelber Farbe leicht löslich, bei vorsichtigem Behandeln der Lösung mit Kalilauge fiel ein Niederschlag vom Schmelzpunkt = 280°.

Der durch Zersetzung der Natriumverbindung mit Salzsäure erhaltene Niederschlag (vergl. oben) ist schwer löslich in Methylalkohol, etwas mehr in Äthylalkohol, noch leichter in Amylalkohol, fast unlöslich in Aceton, Essigester, Äther und Chloroform.

Eine kleine Probe wurde aus Alkohol umkristallisiert und eine Schmelzpunktsbestimmung gemacht. Bei 250° fing das Produkt an, sich dunkler zu färben, bei 270° trat Zersetzung ein. — Eine Probe aus Amylalkohol schmolz unter vorheriger Schwarzfärbung bei 273°.

Es wurde nun die ganze Menge aus Amylalkohol vom Siedepunkt 125°—129° umkristallisiert. Sie wurde so in nur noch ganz schwach gelbstichigen Nädelchen erhalten. Im übrigen zeigte sie dieselben Eigenschaften wie früher. Um etwa noch anhaftende Spuren von Amylalkohol wegzubringen, habe ich die Substanz einen ganzen Tag mit Alkohol stehen lassen und dann noch mehrmals mit Alkohol und zuletzt mit Äther ausgewaschen. Nach zweitägigem Stehenlassen im Exsiccator ergab sich ein Schmelzpunkt = 279°. Eine kleine Menge des Produkts, noch einmal aus Amylalkohol umkristallisiert, zeigte genau denselben Schmelzpunkt; der Körper war also rein. Die alkoholische Waschflüssigkeit zeigte eine sehr starke Fluorescenz. Sowohl aus ihr, wie auch aus der Mutterlauge des Amylalkohols, schieden sich

bei längerem Stehen noch kleine Mengen von Kristallen ab. Der Schmelzpunkt derselben lag bei 278°.

Die bis zur Gewichtskonstanz im Exsiccator belassene Substanz ergab bei der Analyse folgende Zahlen:

I. 0,1707 g lieferten 0,4062 g $CO_2$ und 0,0723 g $H_2O$.
II. 0,2776 g ergaben 18,2 ccm N bei 22° und 726 mm B.

| Gefunden: | I. | II. |
|---|---|---|
| C = | 64,85 | — |
| H = | 4,68 | — |
| N = | — | 7,10 |

Nach diesen Ergebnissen entspricht der Körper in seiner Zusammensetzung vollkommen der Chininsäure.

| Berechnet für $CH_3O \cdot C_9H_5N \cdot COOH$: | Gefunden: |
|---|---|
| N = 6,89 | N = 7,10 |
| C = 65,02 | C = 64,85 |
| H = 4,47 | H = 4,68 |

Des ferneren besitzt die Substanz auch alle Eigenschaften derselben. Die konzentrierte alkoholische Lösung zeigte eine blaue, die verdünnte eine violette Fluorescenz. Aus verdünnter Essigsäure umkristallisiert, erhält man lange blassgelbe Prismen vom Schmelzpunkt = 280°. — Das salzsaure Salz kristallisiert in gelben triklinen Tafeln vom Schmelzpunkt = 225°. Die feinen Nädelchen vom Schmelzpunkt 227°, die ich beim Einengen der alkoholischen Lösung bekam (siehe pag. 9), waren also das salzsaure Salz. — Das Kupfersalz wird durch Fällen des Ammonsalzes mit Kupferacetat als lichtgrüner flockiger Niederschlag erhalten, der beim Erwärmen sich sofort in ein grau-violettes Kristallpulver umwandelt; es ist in Wasser fast unlöslich. — Das Platindoppelsalz bildet lange Prismen.

Es kann hiernach kein Zweifel bestehen, dass die von Rohde und Schwab neben der Isonitrosoverbindung des

Methylchinotoxins erhaltene Substanz tatsächlich Chininsäure (in Form des Natriumsalzes) ist. Bei einer Wiederholung der Reaktion mit 100 g Methylchinotoxin erhielt ich 8 g chininsaures Natrium. Die Reaktion hatte sich unter bedeutender Erwärmung vollzogen und nach einer halben Stunde war die Flüssigkeit bereits trüb. Bis zum nächsten Tage war die Abscheidung des chininsauren Natriums beendet.

Aus der Tatsache, dass das von Rohde und Schwab bei der Darstellung von Isonitrosomethylchinotoxin entstehende Nebenprodukt chininsaures Natrium ist, ergibt sich, dass unter den Bedingungen der Isonitrosierung das Methylchinotoxin zu einem kleinen Teil eine Spaltung erleidet. Indem ich feststellte, dass die mit der berechneten Menge von Natriumäthylat dargestellte Natriumverbindung des Methylchinotoxins für sich allein, auch bei mehrtägigem Stehen keine Veränderung erleidet, auf Zusatz von Amylnitrit aber alsbald chininsaures Natrium abzuscheiden beginnt, war erwiesen, dass die Bildung des letzteren auf einer oxydierenden Wirkung des Amylnitrits beruht. Es ergab sich nun aber noch die Frage, ob die Chininsäure sekundär, durch Oxydation der Isonitrosoverbindung entsteht, oder ob die Oxydation neben der Isonitrosierung verläuft. Um dieses zu entscheiden, stellte ich zunächst folgenden Versuch an:

20 g Isonitrosomethylchinotoxin wurden in möglichst wenig absolutem Alkohol gelöst und mit der je einem Molekül entsprechenden Menge Natriumäthylat und Amylnitrit vermischt. Selbst nach drei Tagen war aber keine Abscheidung von chininsaurem Natrium eingetreten. Der Alkohol wurde nunmehr im Vakuum bei einer nicht über 50° steigenden Temperatur abdestilliert, der Rückstand mit Wasser aufgenommen und durch Einleiten von Kohlensäure unverändertes Oxim in Freiheit gesetzt; ein Überschuss an $CO_2$ wurde durch Luft verdrängt. — Die filtrierte Lösung war gelbbraun

gefärbt. Auf Zusatz von Säuren fiel kein Niederschlag, die Lösung war nur etwas gelber geworden. — Sie wurde auf dem Wasserbade bis zur Trockne eingedampft und der Rückstand mit absolutem Alkohol ausgezogen. Beim Eindampfen dieser alkoholischen Lösung blieb eine kleine Menge Harz zurück, Chininsäure konnte nicht nachgewiesen werden. Aus der Isonitrosoverbindung entsteht also keine Chininsäure.

Bei einem zweiten Versuch habe ich Methylchinotoxin in absolutem Alkohol gelöst und ohne vorhergehende Behandlung mit Natriumäthylat der Einwirkung des Amylnitrits ausgesetzt. Auch diesmal konnte ich keine Chininsäure nachweisen.

Hieraus folgt, dass nur das Methylchinotoxin und zwar dessen Natriumsalz befähigt ist, durch Amylnitrit gespalten zu werden. Es muss also die im Natriumsalz anzunehmende doppelte Bindung der Angriffspunkt für die Oxydation sein.

Ich versuchte nun, ob die oxydative Spaltung des Methylchinotoxins durch Natriumäthylat und Amylnitrit sich unter Ersatz des Amylnitrits durch ein lediglich oxydierend wirkendes Mittel nicht glatter würde gestalten lassen, und fand ein solches Mittel nach mehrfachen Versuchen im Nitrobenzol. Als ich nämlich eine kleine Probe des Methylchinotoxinnatriums in absolut alkoholischer Lösung mit Nitrobenzol behandelte, fand schon bei schwacher Erwärmung eine stürmische Reaktion statt und chininsaures Natrium fiel in

so grosser Menge aus, dass das Ganze zu einem Brei erstarrte.

Eine hierauf in grösserem Masstabe unternommene Oxydation mit Nitrobenzol wurde in folgender Weise ausgeführt:

Zu einer Lösung von 5 g Methylchinotoxin (1 Mol.) in absolutem Alkohol wurde eine 2 Atomen Na[1]) entsprechende Natriumäthylatlösung gesetzt und zu der gelben, nunmehr das Natriumsalz des Methylchinotoxins enthaltenden Lösung 7 g Nitrobenzol hinzugefügt. Für die Bemessung desselben wurde angenommen, dass das Nitrobenzol zu Azoxybenzol reduziert wird und jedes Molekül Methylchinotoxin 3 Atome Sauerstoff erfordert. Von der sich so ergebenden Menge wandte ich vorläufig das Doppelte an. — Die Lösung war nach Zusatz des Nitrobenzols intensiv rot geworden. Bei schwachem Erwärmen auf dem Wasserbad trat fast sofort eine stürmische Reaktion unter Abscheidung von chininsaurem Natrium ein. Das Reaktionsgemisch blieb einige Stunden stehen und wurde dann mit viel Äther versetzt, wodurch sich der Niederschlag merklich vermehrte. Nach dem Abfiltrieren und Trocknen betrug die Menge des erhaltenen Salzes 3 g (theoretisch 3,1), die Reaktion war also quantitativ verlaufen.

Ein Teil dieses Salzes wurde in Wasser gelöst und vorsichtig mit Salzsäure behandelt, um die freie Säure zu bekommen. Die genaue Untersuchung des erhaltenen Niederschlages ergab, dass ausschliesslich nur Chininsäure in demselben vorlag.

0,1942 g lieferten 0,4618 g $CO_2$ und 0,0750 g $H_2O$.

0,1871 g ergaben 11,9 ccm N bei 20° und 718 mm Bar.

---

[1]) Die doppelte Menge Natrium wurde genommen, um eine eventuell aus der Piperidinhälfte des Methylchinotoxins entstehende Säure ebenfalls als Natriumsalz zu erhalten.

| Berechnet für $CH_3O \cdot C_9H_5N \cdot COOH$: | Gefunden: |
|---|---|
| C = 65,02 | C = 64,87% |
| H = 4,47 | H = 4,29% |
| N = 6,89 | N = 6,86% |

Denselben Versuch habe ich dann ohne Erwärmung wiederholt. Die Anfangstemperatur war 20°; nach ungefähr 20 Minuten begann die Temperatur zu steigen, zuerst sehr langsam, dann schneller, bis zu 45° und bald darauf schied sich das chininsaure Natrium in Form von schönen, glänzenden Nädelchen ab. Nach eintägigem Stehen bekam ich auch in diesem Falle das Salz in theoretischer Menge. Auch bei Wasserkühlung und sogar bei Eiskühlung verläuft die Reaktion quantitativ innerhalb eines Tages.

Bei den späteren Versuchen habe ich statt zweier Atome Natrium nur ein Atom genommen, da ich fand, dass dadurch die Reaktion gar nicht beeinflusst wird.

Genau wie das Methylchinotoxin verhält sich das Chinotoxin; die Chininsäure wurde auch hier immer in fast theoretischer Menge gewonnen.

Bei der Übertragung der Reaktion auf das Cinchotoxin verlief ein mit 5 g angestellter Versuch in folgender Weise: Die Temperatur stieg nach dem Vermischen der Ingredienzien von beiläufig 20° allmählich auf 50°; eine Ausscheidung von cinchoninsaurem Natrium trat jedoch nicht ein, weil dieses in Alkohol viel leichter löslich ist als chininsaures Natrium. Beim Hinzugeben von sehr viel Äther gelang es jedoch trotzdem, das Salz in fast theoretischer Menge zu bekommen. Sowohl das Methylchinotoxin und Chinotoxin, wie auch das Cinchotoxin und sehr wahrscheinlich auch das Methylcinchotoxin erleiden also unter den genannten Bedingungen dieselbe — praktisch quantitative — Spaltung.

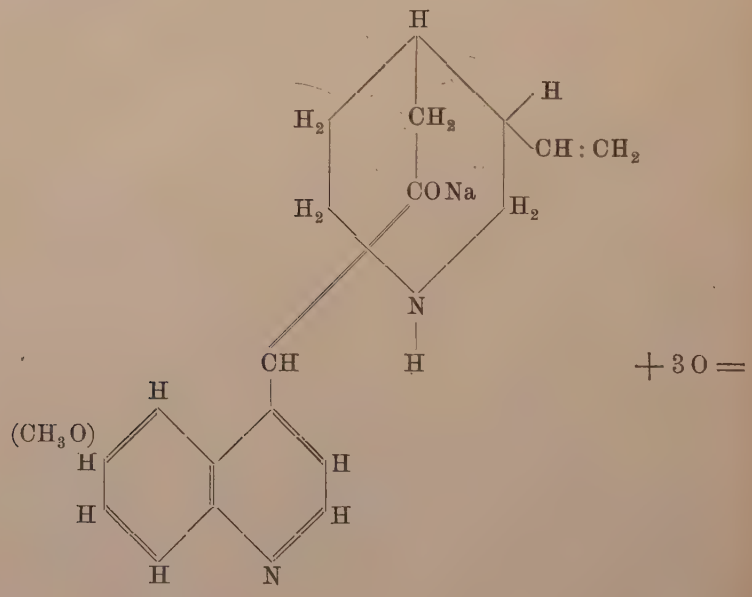
Zuletzt habe ich noch einige Versuche angestellt, in welchen ich nur die theoretische Menge Nitrobenzol an-

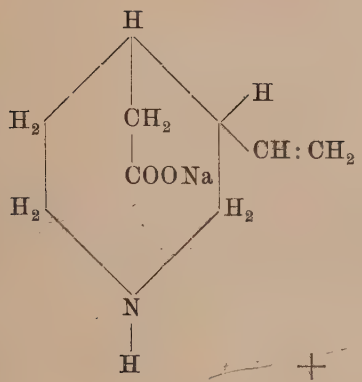
wendete. — 20 g Chinotoxin wurden mit 1,42 g Natrium in 50 g absolutem Alkohol gelöst und 15 g Nitrobenzol hinzugefügt. Die Temperatur stieg wieder bis 50° und dann begann sich, wie sonst, chininsaures Natrium abzuscheiden. Nach zwei Stunden wurde das Reaktionsgemisch mit viel Äther versetzt und der Niederschlag abfiltriert. Diesmal betrug die Ausbeute 6 g statt 13,8 g. Bei einem weiteren Versuch wandte ich statt 50 g Alkohol nur 30 g an und überliess das in diesem Falle innerhalb zwei Minuten sich bis zum Kochen erhitzende Reaktionsgemisch noch drei Tage sich selbst. Das wie sonst aufgearbeitete Reaktionsprodukt gab 11,5 g Natriumsalz, roch aber diesmal noch stark nach Nitrobenzol und wurde deshalb einige Zeit am Rückflusskühler mit Äther gekocht. Der Rückstand war jetzt vollkommen rein und wog 11 g. — Aus der alkohol-ätherischen Lösung gewann ich durch Ausschütteln mit Wasser und Versetzen der wässerigen Flüssigkeit mit Kupfersulfat noch 1,8 g Chininsäure in Form von Kupfersalz, welches bekanntlich sehr schwer löslich in Wasser ist. Auf Natriumsalz umgerechnet, entspricht dies 1,7 g; im ganzen bekam ich also 12,7 g chininsaures Natrium (statt 13,8 g). Wenn man die Verluste bedenkt, welche bei den vielen in diesem Fall ausgeführten Operationen unvermeidlich sind, darf man wohl annehmen, dass auch diesmal die Reaktion an sich quantitativ verlaufen ist.

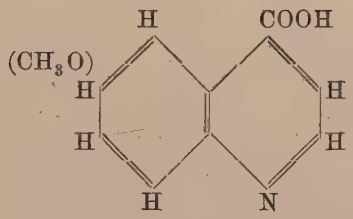
Aus diesen Versuchen ergibt sich, dass zwei Moleküle Nitrobenzol für den quantitativen Verlauf der Reaktion ausreichen, wenn man das Gemisch eine genügende Zeit sich selbst überlässt. Eine Verminderung des Alkohols unter die bei den ersten Versuchen angewandten Mengen ist jedoch unzweckmässig, weil dann die Einwirkung sehr stürmisch vor sich geht und das chinin- bezw. cinchoninsaure Natrium stark verunreinigt erhalten wird.

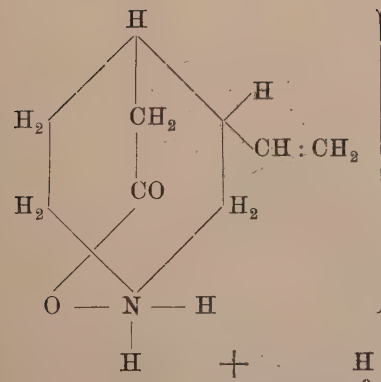
# II. Teil.

Nimmt die Carbonylgruppe des Cinchotoxins und Chinotoxins, wie gegenwärtig gewöhnlich angenommen wird, in der den Piperidin- und Chinolinkern verbindenden Kette die Mittelstellung ein, so sollte die beschriebene Bildung von cinchonin- bezw. chininsaurem Natrium normalerweise erfolgen, indem das Molekül des Cinchotoxin- beziehungsweise Chinotoxinnatriums eine oxydative Spaltung im Sinne des Schemas:

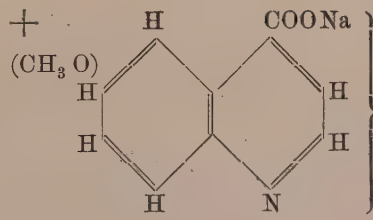








Merochinen



Cinchonin- bezw. chinin- saures Natrium

erfährt.

Hieraus ersieht man, dass unter der gemachten Voraussetzung als zweites Produkt der Spaltung Merochinen zu erwarten ist. Meine nächsten Bestrebungen waren daher darauf gerichtet, zu ermitteln, ob dieser Körper tatsächlich gebildet wird.

Da das Merochinen in Alkohol und Äther unlöslich ist,[1]) so hätte man eigentlich erwarten sollen, diese Verbindung in dem Niederschlag von chinin- bezw. cinchoninsaurem Natrium zu finden. Das Vorhandensein von Nitrobenzol, sowie der aus dem Nitrobenzol entstehenden Reduktionsprodukte konnte jedoch die Löslichkeitsverhältnisse des Merochinens wesentlich beeinflussen. Um deshalb dessen Bildung oder Nichtbildung sicher festzustellen, verfuhr ich folgendermassen:

Die aus 20 g Chinotoxin erhaltene alkoholische Reaktionsflüssigkeit wurde nach dem Stehen über Nacht mit Äther versetzt, das ausgeschiedene chininsaure Natrium abfiltriert und das Filtrat erschöpfend mit Wasser ausgeschüttelt, da Merochinen sehr leicht in diesem Mittel löslich ist. Die wässerige Lösung wurde nun einige Male mit Äther gewaschen und sodann mit Kupfersulfat versetzt, um noch darin vorhandene Chininsäure möglichst vollständig zu entfernen. Der Überschuss von Kupfer wurde durch Behandlung mit Schwefelwasserstoff abgeschieden und die Schwefelsäure durch Barytwasser gefällt; den Überschuss an letzterem beseitigte ich durch Einleiten von Kohlensäure. Die nach diesen Operationen resultierende schwach gelb gefärbte Lösung wurde auf dem Wasserbade eingedampft. — Als sich das Volumen etwa auf die Hälfte vermindert hatte, begann eine Abscheidung von Harz, dessen Entstehung offenbar der Zersetzung einer wasserlöslichen Substanz zuzuschreiben ist, da es, einmal abgeschieden, nicht wieder mit Wasser in Lösung

[1]) Vergl. Koenigs: Ann. 347 S. 199.

zu bringen war. Als Rückstand hinterblieb schliesslich eine halbfeste Substanz von ausgesprochen basischen Eigenschaften, die mit kaltem, absolutem Alkohol bis auf einen geringen Rest in Lösung ging. In diesem Rest hätte normalerweise Merochinen vorliegen sollen; derselbe erwies sich aber als anorganisch.

Ich habe nun noch, da auch hier wieder die Löslichkeitsverhältnisse des Merochinens durch die vorhandenen fremden Bestandteile verändert sein konnten, geprüft, ob Merochinen vielleicht in dem alkoholischen Auszug enthalten ist und zu diesem Zweck eine Lösung des Rückstandes dieses Auszuges in Bromwasserstoffsäure mit überschüssigem Bromwasser behandelt, um das nach Koenigs[1]) sehr charakteristische Brommerochinen zu erhalten. Auch auf diese Weise gelang es mir jedoch nicht, irgend welche Anhaltspunkte für die Anwesenheit von Merochinen zu finden. Statt Brommerochinen erhielt ich lediglich ein Harz, aus welchem ausser Spuren von bromwasserstoffsaurer Chininsäure etwas Kristallisiertes nicht zu bekommen war. Es geht also aus diesen Versuchen hervor, dass Merochinen bei der oxydativen Spaltung des Chinotoxins nicht entsteht. Desgleichen konnte ich nachweisen, dass auch eine etwaige Oxydation des Merochinens zu Cincholoiponsäure[2]) nicht angenommen werden kann, da ein Versuch, diese Säure als Bleisalz aus dem Reaktionsprodukt zu isolieren, ein durchaus negatives Resultat ergab.

Zum Schluss dieses Abschnittes möchte ich noch erwähnen, dass bei einem späteren Versuch, bei welchem die mit Nitrobenzol versetzte Lösung von Chinotoxinnatrium nicht

---

[1]) Koenigs, Ann. 347 S. 217.

[2]) Die Möglichkeit einer solchen weitergehenden Oxydation auch bei Anwendung von nur 2 Molekül Nitrobenzol ergibt sich daraus, dass das letztere beim Prozess nicht nur bis zu Azoxybenzol, sondern teilweise bis zum Anilin reduziert wird (vergl. Anhang).

einen Tag, sondern drei Tage sich selbst überlassen worden war, die oben erwähnte Harzabscheidung beim Eindampfen der mit Kupfersulfat etc. behandelten wässerigen Ausschüttelung merkwürdigerweise ganz ausblieb. Hieraus muss man schliessen, dass der wasserlösliche Körper, aus dem das Harz beim Erhitzen der wässerigen Lösung entsteht, schon in der ursprünglichen Reaktionsflüssigkeit bei langem Stehen eine Umwandlung erfährt. Über die Natur desselben konnte ich jedoch nichts ermitteln.

Da, wie oben dargelegt wurde, eine Bildung von Merochinen bezw. Cincholoiponsäure bei der oxydativen Spaltung des Chinotoxins nicht eintritt, wurde nun versucht, durch eine allgemeine Untersuchung der Reaktionsflüssigkeit Auskunft über das Schicksal der zweiten Hälfte des Chinotoxins zu erlangen.

Die aus 20 g Chinotoxin erhaltene Reaktionsflüssigkeit wurde mit viel Äther versetzt und vom chininsauren Natrium, statt durch Abfiltrieren, durch wiederholtes Ausschütteln mit Wasser befreit. Da ich schon früher bemerkt hatte, dass bei der Reaktion erhebliche Mengen von basischen Substanzen entstehen, schüttelte ich nun die ätherische Lösung mit verdünnter Salzsäure aus und erhielt so einen rotbraunen, wässerigen Auszug, während der Äther nur noch schwach gelb gefärbt war. Die saure Lösung wurde mehrmals mit Äther gewaschen, um sie von kleinen Mengen mitaufgenommenen indifferenten Körpern zu befreien; dann wurde mit Kalilauge übersättigt, um die freien Basen zu erhalten. Die letzteren fielen hierbei in Form eines dunkelbraunen sirupösen Öles aus, welches in Äther leicht löslich ist und sich beim Stehen allmählich verdickt. Versuche, das in ätherischer Lösung mit Potasche getrocknete Produkt (Alkali scheidet aus der ätherischen Lösung ein Harz ab) durch Abkühlung oder Umlösen kristallisiert zu erhalten, schlugen fehl.

Ich stellte nun eine Reihe von Versuchen an, um irgend welche kristallisierten Derivate des Produktes zu bekommen. Zunächst leitete ich trockene Chlorwasserstoffsäure in die ätherische Lösung ein, um ein salzsaures Salz zu erhalten. Dabei entstand auch ein gelber, fester Körper; derselbe wurde jedoch an der Luft sofort schmierig. — Ich versuchte dann mit Hilfe von Platinchlorid, Quecksilberchlorid und Pikrinsäure kristallisierbare Salze darzustellen, erhielt aber in allen Fällen nur halbfeste Körper, die auf keine Weise in eine für ihre Untersuchung geeignete Form zu bringen waren. Ebensowenig kam ich mit Jodmethyl zu einem kristallisierten Produkt.

Durch fraktioniertes Fällen einer trockenen ätherischen Lösung der Basen mit einer ebensolchen Lösung von Oxalsäure gelang es mir endlich, in den mittleren Fraktionen eine Substanz von kristallinischer Beschaffenheit zu erhalten; aus Alkohol kristallisierte dieselbe in farblosen Nadeln. Die nähere Untersuchung ergab aber, dass darin lediglich oxalsaures Anilin vorlag, welches offenbar aus dem Nitrobenzol durch Reduktion entstanden ist (vergl. Anhang). Die anderen Produkte konnten nur als rasch an feuchter Luft zerfliessendes Harz gewonnen werden.

Der Menge nach zu urteilen, besteht kein Zweifel, dass der basische harzige Körper, der neben Anilin erhalten worden war, das Umwandlungsprodukt der zweiten Hälfte des Chinotoxinmoleküls darstellt. Ich konnte durch Behandlung desselben mit Benzolsulfochlorid auch feststellen, dass eine sekundäre Base darin vorliegt, da das hierbei entstehende Reaktionsprodukt weder in Alkalien noch in Säuren löslich war. Dagegen fand die Annahme, dass das Produkt vielleicht gleichzeitig Aldehydcharakter habe, in den angestellten Versuchen keine Unterstützung. Weder beim Behandeln mit Hydroxylamin noch mit Phenylhydrazin traten Erscheinungen

ein, die einen Schluss auf das Vorliegen eines Aldehyds rechtfertigen würden.

Die Erfolglosigkeit meiner Bemühungen, die bei der beschriebenen Oxydation von Chinotoxin bezw. Cinchotoxin aus der zweiten Hälfte des Moleküls entstehende sekundäre Base in eine für die nähere Untersuchung geeignete Form zu bringen, veranlasste mich, bei meinen weiteren Versuchen mit Derivaten von Chinotoxin beziehungsweise Cinchotoxin zu arbeiten, bei welchen das am Stickstoff des Piperidinkerns haftende Wasserstoffatom substituiert ist, in der Hoffnung, dass dadurch der Charakter des zweiten Spaltungsproduktes günstig beeinflusst werden könnte.

Meine ersten Versuche stellte ich mit dem Methylchinotoxin an, von dem ich schon im ersten Teil erwähnt habe, dass dasselbe, soweit es sich um die Bildung von Chininsäure handelt, glatt gespalten wird. Mit den aus der zweiten Hälfte erhaltenen basischen Harzen konnte ich jedoch ebensowenig zu einer kristallisierbaren Verbindung gelangen, wie im Falle des Chinotoxins. In ihrem Verhalten waren sie, soweit der Ersatz des Imidwasserstoffs keine Unterschiede bedingte, den aus Chinotoxin erhaltenen Harzen vollkommen analog.

Da die Jodmethylate der Piperidinbasen als gut kristallisierende Verbindungen bekannt sind, versuchte ich nun, mein Ziel mit Hilfe des Methylcinchotoxinjodmethylats zu erreichen.

Eine alkoholische Lösung von 10 g Methylcinchotoxinjodmethylat wurde mit den nötigen Mengen Natriumäthylat und Nitrobenzol versetzt. Im Gegensatz zu den bisherigen Fällen war dabei keine Erwärmung wahrzunehmen. Das Reaktionsgemisch wurde nach dem Zusatz von Äther mit Wasser ausgezogen und nun zur Abscheidung unverändert gebliebenen

Jodmethylates zunächst Kohlensäure in die erhaltene wässerig-alkalische Lösung eingeleitet. Hierbei bekam ich aber das ganze Ausgangsmaterial wieder zurück. Von Cinchoninsäure konnte nicht die geringste Menge nachgewiesen werden; es hatte also eine Spaltung überhaupt nicht stattgefunden.

Bei einem zweiten Versuch habe ich das Gemisch längere Zeit bis auf 70° erhitzt. Nachdem die Reaktionsflüssigkeit noch einen Tag gestanden hatte, wurde sie, nach dem Hinzufügen von Äther, wiederum zunächst mit Wasser ausgeschüttelt und in den wässerigen Auszug dann Kohlensäure eingeleitet. Obwohl aber diesmal kein Jodmethylat zurückgewonnen wurde, konnte doch andererseits auch keine Cinchoninsäure gefunden werden. Es war also eine neue Reaktion eingetreten. Da dieselbe aber für meine Untersuchungen kein unmittelbares Interesse bot, habe ich sie nicht eingehend studiert. Nur nebenbei möchte ich erwähnen, dass ich aus den Basen, welche ich der ätherisch-alkoholischen Lösung durch Ausschütteln mit verdünnter Salzsäure entzog, neben Anilin kleine Menge eines weissen kristallisierten Körpers isolieren konnte, welcher jodfrei sich erwies und aus Alkohol gut umkristallisiert werden konnte. Das Produkt schmolz bei 165°—166°. Mit Salzsäure gab es ein stark gelb gefärbtes, salzsaures Salz, das seinerseits bei 227° unter Zersetzung und vorheriger Sinterung schmolz. Ein Jodmethylat konnte ich aus der Base nicht erhalten.

Die nächste Verbindung mit substituiertem Imidwasserstoff, die ich einer oxydativen Spaltung mit Nitrobenzol unterwarf, war das Nitrosochinotoxin.

Eine absolut alkoholische Lösung von 10 g Nitrosochinotoxin[1]) wurde in der üblichen Weise mit einem Molekül Natriumäthylat und Nitrobenzol behandelt. In der Kälte

[1]) Über die Darstellung desselben vergl. Fussenegger, Ber. 33 S. 3231.

fand keine Einwirkung statt, aber auch nach dreitägigem Erhitzen bis 70° konnte ich keine Ausscheidung von Chininsäure bemerken. Dessenungeachtet schüttelte ich, um auch eventuell gebildete geringe Mengen von Chininsäure nicht zu übersehen, das Reaktionsgemisch nach Zusatz von Äther mit Wasser aus und versetzte den wässerigen Auszug mit Essigsäure. Es schied sich dabei jedoch nur eine kleine Menge Harz ab, mit dem nichts anzufangen war. Chininsäure liess sich nicht nachweisen.

Um festzustellen, ob die angewandte Nitrosoverbindung überhaupt verändert worden war, behandelte ich dann noch die mit Wasser ausgeschüttelte ätherisch-alkoholische Lösung mit Salzsäure (20%). Dabei bekam ich eine stark gelb gefärbte Flüssigkeit. Diese wurde mit Alkali übersättigt, mit Äther erschöpfend ausgeschüttelt und der Ätherauszug zur Entfernung von Anilin und sonstigen etwa vorhandenen Basen mit sehr verdünnter (0,5%) Essigsäure — welche Nitrosochinotoxin nicht löst — wiederholt gewaschen. Aus der über Potasche getrockneten Lösung erhielt ich den grössten Teil der angewandten Nitrosoverbindung zurück (Schmelzpunkt = 92°). Die Anwesenheit einer Nitrosogruppe am Piperidinstickstoff hatte also die Spaltung verhindert.

Um festzustellen, ob auch andere saure Gruppen die Reaktion verhindern, habe ich noch das bisher unbekannte Benzolsulfoprodukt des Cinchotoxins der Einwirkung von Natriumäthylat und Nitrobenzol unterworfen. — Für die Darstellung dieser Verbindung wurden 20 g Cinchotoxin in ätherischer Lösung mit überschüssiger Natronlauge unterschichtet und dann tropfenweise die berechnete Menge Benzolsulfochlorid (12,2 g) unter fortgesetztem Schütteln hinzugegeben. Nach kurzer Zeit konnte ich eine Erwärmung wahrnehmen und bei jedem weiteren Tropfen trat eine Trübung ein. Zuletzt schied sich ein Öl ab, welches beim Schütteln fest

wurde. Die Ausbeute an Rohprodukt betrug 30 g, war also fast theoretisch.

Die Verbindung stellt ein weisses Pulver dar, welches in Chloroform, Benzol und heissem Alkohol leicht löslich ist, schwer in kaltem Alkohol und Äther, so gut wie unlöslich in Petroläther. — Schmelzpunkt des Rohproduktes = 101° bis 102°. In heissem Alkohol gelöst, scheidet es sich zuerst als Öl ab, welches dann kristallinisch wird; auch aus Amylalkohol kann man es kristallisiert erhalten. Schmelzpunkt = 108°—109°. Ich verfuhr dann auch noch so, dass ich eine trockene Benzollösung mit Petroläther bis zur schwachen Trübung versetzte, dann rasch filtrierte und das Filtrat gut verkorkt stehen liess. Nach einem Tage hatten sich Kristalle abgeschieden, welche denselben Schmelzpunkt hatten, wie die Kristallisation aus Alkohol. Auch in diesem Falle waren die Kristalle jedoch trotz ihrer langsamen Abscheidung wenig vollkommen ausgebildet.

Nachdem eine Portion bis zur Gewichtskonstanz im Exsiccator über Schwefelsäure getrocknet worden war, wurde dieselbe analysiert.

0,2021 g ergaben 0,5116 g $CO_2$ und 0,1102 g $H_2O$.

0,3033 g lieferten 19,7 ccm N bei 20° und 719 mm Bar.

0,1845 g lieferten 0,1058 g $BaSO_4$.

| Berechnet für: $C_{25}H_{26}O_3N_2S$: | Gefunden: |
|---|---|
| C = 68,41% | C = 68,57% |
| H = 6,04% | H = 6,11% |
| N = 6,46% | N = 6,79% |
| S = 7,38% | S = 7,87% |

Auffallend ist, dass sich das Benzolsulfoprodukt beim Übergiessen mit Salzsäure und Schwefelsäure zu Harzen verflüssigt, welche durch Behandeln mit Alkali allmählich wieder fest werden. Wahrscheinlich liegen in den Harzen die betreffenden Salze vor; Essigsäure lässt die Verbindung ganz unverändert.

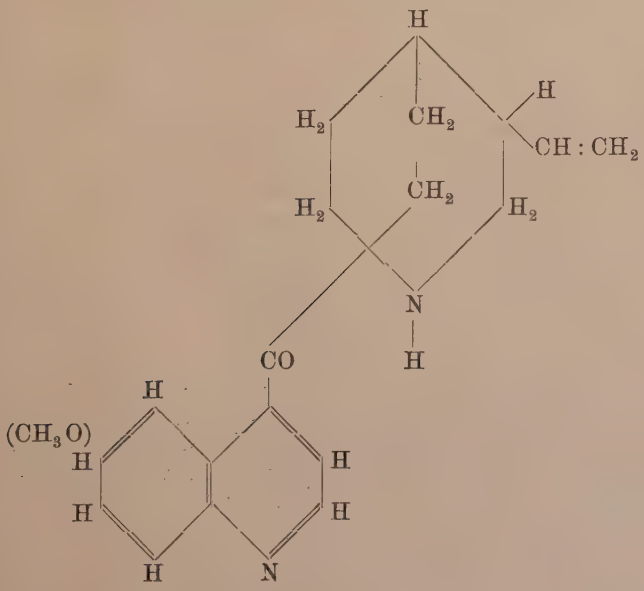
Das entsprechende Produkt aus Chinotoxin konnte ich nur als Öl erhalten, das auf keine Weise kristallisiert zu bekommen war. Aus diesem Grunde habe ich auf eine Analyse desselben verzichtet.

Zum Zwecke der Spaltung mit Nitrobenzol wurden 10 g des Benzolsulfoproduktes mit Natriumäthylat und Nitrobenzol wie in den vorhergehenden Versuchen behandelt und das Reaktionsgemisch, da in der Kälte eine Einwirkung im gewünschten Sinne nicht zu konstatieren war, drei Tage lang auf 60°—70° erhitzt. — Die alkohol-ätherische Lösung wurde dann bis zur Erschöpfung mit Wasser ausgeschüttelt und, nach Durchleiten von Luft zur Vertreibung des aufgenommenen Äthers, der wässerige Auszug mit Essigsäure übersättigt. Genau wie beim Versuch mit der Nitrosoverbindung schieden sich auch hier kleine Mengen eines Harzes ab, mit welchem man nichts machen konnte. Eine Bildung von Cinchoninsäure muss jedenfalls verneint werden.

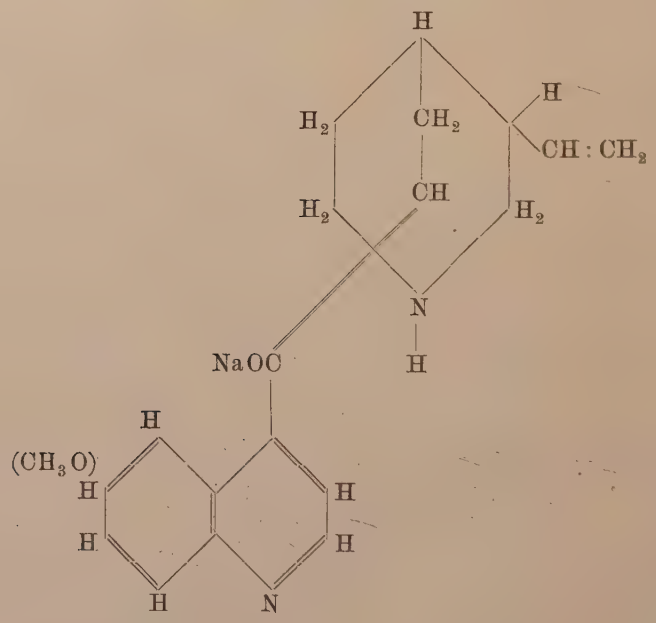
Um das angewandte Benzolsulfoprodukt wieder zu gewinnen, wurde der ätherische Auszug mit 20% Salzsäure ausgeschüttelt. Nach 24 Stunden hatte sich aus der sauren Lösung ein dickes, dunkelbraunes Öl abgeschieden, welches wiederholt mit verdünnter, etwa 10% Säure ausgewaschen wurde. Beim Behandeln mit Alkali wurde das Öl konsistenter und ging schliesslich nach mehrwöchentlichem Stehen in eine halbfeste, teilweise sandige Masse über, in der jedenfalls zum grössten Teil Benzolsulfoprodukt vorlag, da durch Umkristallisieren der Substanz aus Alkohol erhebliche Mengen desselben in reiner Form zu isolieren waren. Da auch in diesem Falle eine Spaltung nicht eingetreten ist, darf man vielleicht schliessen, dass saure Gruppen, die sich an dem Piperidinstickstoff befinden, eine Spaltung des Moleküls verhindern.

Zum Schluss versuchte ich noch die oxydative Spaltung des Isonitrosomethylchinotoxins, wobei mich zugleich die Ab-

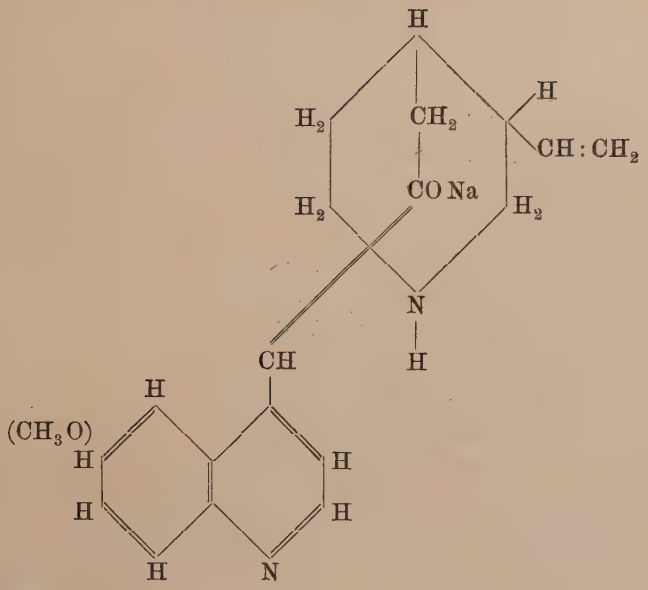
sicht leitete, die bisher noch nicht bestimmte Stellung der Isonitrosogruppe festzustellen. Wenn nämlich die Carbonylgruppe in der dreigliederigen Kohlenstoffkette, welche den Piperidin- und Chinolinkern in den Toxinbasen verbindet, die Mittelstellung einnimmt, so kann die Isonitrosogruppe a priori sowohl dem Piperidinkern wie dem Chinolinkern benachbart sein und es müsste daher eine oxydative Spaltung hierüber Aufschluss geben. Wider Erwarten fand ich nun, dass Isonitrosomethylchinotoxin weder bei gewöhnlicher Temperatur noch beim Erwärmen mit Natriumäthylat und Nitrobenzol angegriffen wird. Man gewinnt vielmehr bis auf die unvermeidlichen, durch die Manipulationen veranlassten Verluste die ganze Menge der angewandten Substanz unverändert wieder zurück. Diese im Falle einer Mittelstellung der Carbonylgruppe schwer verständliche Tatsache liess den Gedanken entstehen, dass die Carbonylgruppe diesen Platz gar nicht einnimmt, sondern dem Chinolinkern benachbart ist, wie es die folgende Formel zum Ausdruck bringt:



Da dann die Isonitrosogruppe die α-Stellung zum Carbonyl einnehmen muss, so ergibt sich ohne weiteres, dass eine Spaltung unter den angegebenen Bedingungen nicht statthaben kann. Auf diese Weise wird auch die Tatsache verständlich, dass bei der oxydativen Spaltung neben Cinchonin- bezw. Chininsäure kein Merochinen entsteht, denn eine Natriumverbindung von der Form:

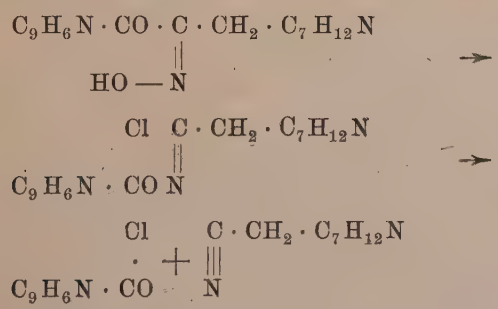



bedingt nicht notwendig, dass das aus der zweiten Hälfte entstehende Produkt ebenfalls eine Säure sein muss, wie dies der Fall ist, wenn der Natriumverbindung die Konstitution:



zukommt.

Zu ganz der gleichen Anschauung über die Stellung der Carbonylgruppe sind nun ganz vor kurzem auch Rabe und Ritter[1]) gelangt. Durch Ausführung der sogenannten Beckmann'schen Umlagerung mit dem Isonitrosocinchotoxin gelangten sie nämlich zu dem Nitril des Merochinens, dessen Bildung, wie das Schema:



[1]) Rabe, Annalen 350 S. 185.

zeigt,[1]) wohl glatt erklärt werden kann, wenn die Isonitrosogruppe dem Chinolinkern benachbart ist, nicht jedoch, wenn die Carbonylgruppe die Mittelstellung einnimmt.

Rabe und Ritter machen in ihrer Mitteilung auch darauf aufmerksam, dass die neue Auffassung in Einklang damit steht, dass Brunner[2]) trotz Anwendung eines grossen Überschusses von Amylnitrit in Cinchotoxin nur eine Isonitrosogruppe einführen konnte, während die Anwesenheit eines Atomkomplexes von der Form:

$$— CH_2 \cdot CO \cdot CH_2 —$$

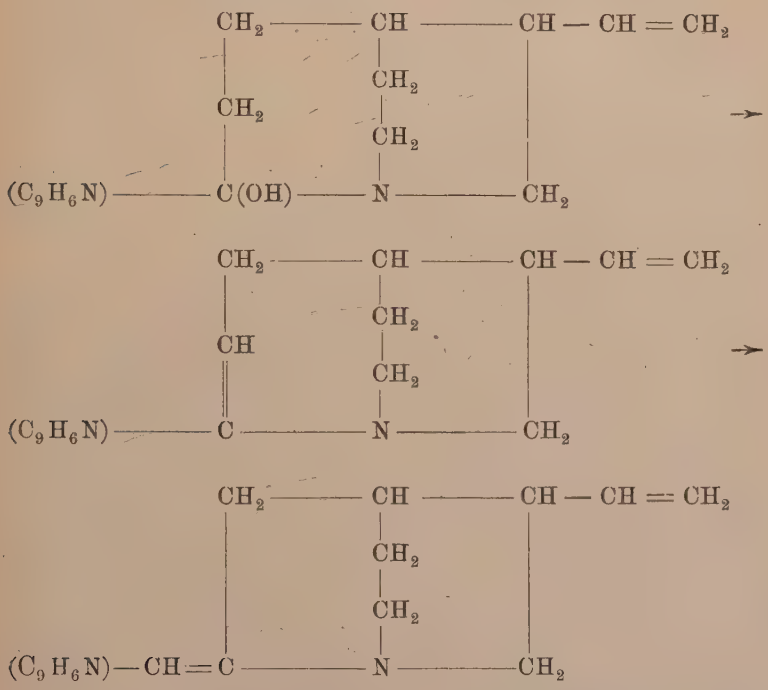
unter diesen Umständen doch die Bildung einer Diisonitrosoverbindung hätte erwarten lassen. — Um in dieser Beziehung noch weiteres Beweismaterial zu erlangen, veranlasste mich Dr. G. Rohde dazu, Isonitrosomethylchinotoxin, das mir von meinen ersten Versuchen noch reichlich zur Verfügung stand, ebenfalls einer genauen Prüfung auf eventuelle Bildung einer Diisonitrosoverbindung bei der Einwirkung von Natriumäthylat und Amylnitrit zu unterwerfen. Ich konnte jedoch durch meine Versuche nur wiederum bestätigen, dass die Bildung einer solchen Diisonitrosoverbindung nicht erfolgt.

Somit spricht also auch diese Tatsache dafür, dass die Carbonylgruppe neben dem Chinolinkern sich befindet und es ist kaum zu bezweifeln, dass dies tatsächlich der Fall ist. — Wie sich damit die Bildung von Lepidin bei der Spaltung von Cinchen mittelst Phosphorsäure[3]) wird in Einklang bringen lassen, müssen besondere Untersuchungen lehren. Rabe und Ritter,[4]) die diese Frage auch aufwerfen, halten es nicht

---

[1]) Rabe, Annalen 350 S. 185.
[2]) Vergl. W. von Miller und Rohde, Ber. 33 S. 3217.
[3]) Koenigs, Ber. 27 S. 901.
[4]) Rabe, Annalen 350 S. 187.

für unmöglich, dass bei der Bildung des Lepidins eventuell eine Umwandlung eines ungesättigten Hexamethylenimins[1]) in einen gesättigten Piperidinring erfolgt, wie die folgenden Formeln erkennen lassen:



[1]) Rabe und Ritter bezeichneten diesen Ring fälschlich als Heptamethylenimin.

# Anhang.

In einem früheren Kapitel habe ich bereits erwähnt, dass bei der oxydativen Spaltung der Toxinbasen durch Nitrobenzol letzteres partiell zu Anilin reduziert wird. Dasselbe wurde, wie ich ebenfalls bereits angegeben habe, aufgefunden, als die aus dem Reaktionsgemisch durch Ausschütteln mit Salzsäure isolierten Basen aus ätherischer Lösung fraktioniert mit Oxalsäure gefällt wurden. Die Charakterisierung geschah durch das oxalsaure Salz (Schmelzpunkt = 175°) sowie durch das Benzolsulfoprodukt (Schmelzpunkt = 108°). Mit Chlorkalk erhielt ich die charakteristische violette Färbung. Dass das Anilin seinen Ursprung dem Nitrobenzol verdankt, ist wohl nicht zu bezweifeln. Da aber bei der Einwirkung von Nitrobenzol auf Natriumäthylat allein die Reduktion bis zum Anilin nur beim Erwärmen vor sich geht und andererseits bei der oxydativen Spaltung der Toxinbasen Anilin auch bei Kühlung aufgefunden wurde, legte ich mir die Frage vor, ob möglicherweise diese weitgehende Reduktion des Nitrobenzols auf Kosten des Piperidinwasserstoffes erfolgt. Zur Entscheidung dieser Frage behandelte ich eine alkoholische Lösung von 5 g Piperidin mit einer 0,8 g Na entsprechenden Menge Natriumäthylat und 8 g Nitrobenzol. Eine Erwärmung fand nicht statt und selbst nach dreitägigem Stehenlassen war keine Einwirkung eingetreten. Durch Benzolsulfochlorid konnte ich die ganze angewandte Menge Piperidin als Benzolsulfoprodukt wieder gewinnen und von Anilin war nicht die

kleinste Menge nachzuweisen. Daraus folgt, dass die Reduktion des Nitrobenzols zu Anilin bei der oxydativen Spaltung der Toxinbasen nicht durch den Wasserstoff des Piperidinringes erfolgen kann. Es bleibt also die in diesem Falle schon in der Kälte erfolgende reichliche Anilinbildung vorläufig noch rätselhaft.

Um auch die indifferenten, bei der Reaktion gebildeten Reduktionsprodukte des Nitrobenzols festzustellen und zu isolieren, destillierte ich von der alkoholisch-ätherischen Lösung, die nach dem Ausschütteln des Reaktionsgemisches mit Wasser und Salzsäure hinterbleibt, den Äther und Alkohol ab und unterwarf den so erhaltenen Rückstand der Destillation mit Wasserdampf, um ihn von noch vorhandenem Nitrobenzol zu befreien. Hierbei hinterblieb eine kleine Menge eines öligen, orangegelb gefärbten Körpers, der beim Abkühlen fest wurde und durch Kristallisation aus Äther in langen Nadeln erhalten wurde. Das Produkt schmolz schon bei Handwärme und erwies sich durch sein Aussehen und sein Verhalten als Azoxybenzol. Azobenzol, dessen Bildung ebenfalls zu erwarten ist, habe ich in Substanz nicht nachweisen können.